

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-233766

(43)Date of publication of application : 28.08.2001

(51)Int.Cl.

A61K 31/22

A61K 9/20

A61K 47/02

A61K 47/12

A61K 47/26

A61K 47/36

A61K 47/38

A61P 3/06

(21)Application number : 2000-347383

(71)Applicant : OHARA YAKUHH KOGYO KK

(22)Date of filing : 21.02.2000

(72)Inventor : TANIGUCHI TOSHIYA

TERAI TAKAO

ISHIZUKA YASUHIRO

(54) PRAVASTATIN SODIUM TABLET

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To industrially advantageously obtain the subject tablets capable of stably conserving the pravastatin sodium as the main ingredient and not getting discolored as well.

SOLUTION: The tablets are obtained by compression molding of a mixture of pravastatin sodium and an additive involved in the pharmaceutical manufacturing process; wherein a synthetic calcium silicate is included as stabilizer in the above additive.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-233766

(P2001-233766A)

(43) 公開日 平成13年8月28日 (2001.8.28)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/22

A 6 1 K 31/22

4 C 0 7 6

9/20

9/20

4 C 2 0 6

47/02

47/02

47/12

47/12

47/26

47/26

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 4 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2000-347383(P2000-347383)

(71) 出願人 593030071

(62) 分割の表示

特願2000-42927(P2000-42927)の分割

大原薬品工業株式会社

滋賀県甲賀郡甲賀町大字大原市場 43-1

(22) 出願日

平成12年2月21日(2000.2.21)

(72) 発明者 谷口 俊哉

滋賀県甲賀郡水口町名坂138 アグリンビ  
レジD-202

(72) 発明者 寺井 孝夫

滋賀県甲賀郡信楽町長野239-1

(72) 発明者 石塚 泰博

滋賀県守山市横江町295-8

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プラバスタチンナトリウムの錠剤

(57) 【要約】

【課題】工業的に有利に製造できる錠剤であって、プラバスタチンナトリウムを安定に保持でき、しかも変色しない錠剤を提供すること。

【解決手段】プラバスタチンナトリウムと製剤上の添加物との混合物を圧縮成形する際、前記製剤上の添加物中に安定化剤として合成ケイ酸カルシウムを含ませることにより、前記課題を解決した。

(2)

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 プラバスタチンナトリウムと製剤上の添加物との混合物を圧縮成形した錠剤であって、前記製剤上の添加物中に安定化剤として合成ケイ酸カルシウムが含まれることを特徴とする錠剤。

【請求項2】 製剤上の添加物が、少なくとも賦形剤、崩壊剤、前記安定化剤及び滑沢剤からなる請求項1に記載の錠剤。

【請求項3】 賦形剤が乳糖、結晶セルロース又はそれらの混合物であり、崩壊剤がカルボキシメチルセルロースカルシウム、部分アルファー化澱粉又はそれらの混合物であり、滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである請求項2に記載の錠剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、高脂血症治療薬として有用なプラバスタチンナトリウム（化学名：（+）-（3R, 5R）-3, 5-ジヒドロキシー-7-〔（1S, 2S, 6S, 8S, 8aR）-6-ヒドロキシー-2-メチル-8-〔（S）-2-メチルブチロキシ〕-1, 2, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-1-ナフチル〕ヘプタン酸ナトリウム）の錠剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 プラバスタチンナトリウムは、中性ないし酸性の環境下で徐々に分解される。したがって、通常の方法により製剤化したものは、保存中にその薬物含量が低下するという問題がある。そこで、プラバスタチンナトリウムの安定な製剤について検討され、改善策が提案されている。例えば、特許第2935220号公報には、プラバスタチンナトリウム及び当該医薬組成物の水性分散液に9以上のpHを付与する1種以上の塩基性化剤からなる医薬組成物が開示されている。しかし、この組成物を錠剤化したものは、空気に触れると表面が徐々に変色するという問題がある。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の課題は、工業的に有利に製造できる錠剤であって、プラバスタチンナトリウムを安定に保持でき、しかも変色しない錠剤を提供することにある。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、先ず、工業的に有利に製造できる条件を探索するため、プラバスタチンナトリウムと繁用されている製剤添加物とを種々組合せた組成物を、通常の方法で錠剤化し、プラバスタチンナトリウムの保存安定性について調べた。その結果、プラバスタチンナトリウム含有の錠剤組成物中に、合成ケイ酸カルシウムを含ませると、その安定性が著しく改善されることを見出した。この知見に基づき、検討を加えて本発明を完成することができた。

【0005】 すなわち本発明によれば、（1）プラバ

2

タチンナトリウムと製剤上の添加物との混合物を圧縮成形した錠剤であって、前記製剤上の添加物中に安定化剤として合成ケイ酸カルシウムが含まれることを特徴とする錠剤、（2）製剤上の添加物が、少なくとも賦形剤、崩壊剤、前記安定化剤及び滑沢剤からなる前記（1）に記載の錠剤、（3）賦形剤が乳糖、結晶セルロース又はそれらの混合物であり、結合剤がカルボキシメチルセルロースカルシウム、部分アルファー化澱粉又はそれらの混合物であり、滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである前記（2）に記載の錠剤を提供することができる。

## 【0006】

【発明の実施の形態】 本発明の活性薬剤であるプラバスタチンナトリウムは、白色の結晶であり、製剤化に際しては平均粒子径10～100μm程度に粉末化したものが好適である。本発明に用いられる製剤上の添加剤には、賦形剤、崩壊剤、安定化剤、滑沢剤等が含まれる。例えば、賦形剤としては、乳糖、白糖、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等が挙げられ、中でも乳糖や結晶セルロースが好ましい。また、崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン、トウモロコシデンプン等が使用できる。安定化剤としては、前記のとおり、合成ケイ酸カルシウムが好適に使用される。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、タルク、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル等が挙げられる。前記添加剤のほか、必要に応じて、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン等の結合剤や着色剤、矯味剤等を使用してもよい。

【0007】 本発明における活性薬剤と製剤添加物の混合割合は、特に限定されないが、好ましい組成を示せば次のとおりである。

プラバスタチンナトリウム	5重量部
賦形剤	80～93重量部
崩壊剤	1～10重量部
安定化剤	0.3～3重量部
滑沢剤	0.3～1重量部

【0008】 本発明の錠剤は、通常の方法、例えば第十三改正日本薬局方の製剤総則に記載されている方法により、容易に製造できる。

## 【0009】

【実施例】 以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

## 【0010】 実施例1

プラバスタチンナトリウム150g、カルボキシメチル

(3)

3  
セルロースカルシウム90g及び合成ケイ酸カルシウム30gを50メッシュのJIS標準篩で篩過し、混合した。この混合物に乳糖造粒粉末2715gを加え、タン\*

## [成分]

プラバスタチンナトリウム	5.0
乳糖	90.5
カルボキシメチルセルロースカルシウム	3.0
合成ケイ酸カルシウム	1.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5
合 計	100.0

## 【0011】実施例2

プラバスタチンナトリウム150g、部分アルファー化澱粉300g及び合成ケイ酸カルシウム30gを50メッシュのJIS標準篩で篩過し、混合した。この混合物※

## [成分]

プラバスタチンナトリウム	5.0
結晶セルロース	83.5
部分アルファー化澱粉	10.0
合成ケイ酸カルシウム	1.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5
合 計	100.0

## 【0012】比較例1

プラバスタチンナトリウム150g及びカルボキシメチルセルロースカルシウム90gを50メッシュのJIS標準篩で篩過し、混合した。この混合物に乳糖造粒粉末★

## [成分]

プラバスタチンナトリウム	5.0
乳糖	91.5
カルボキシメチルセルロースナトリウム	3.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5
合 計	100.0

## 【0013】比較例2

プラバスタチンナトリウム150g及び部分アルファー化澱粉300gを50メッシュのJIS標準篩で篩過し、混合した。この混合物に結晶セルロース2535g☆

## [成分]

プラバスタチンナトリウム	5.0
結晶セルロース	84.5
部分アルファー化デンプン	10.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5
合 計	100.0

## 【0014】比較例3

プラバスタチンナトリウム150g、結晶セルロース447g、クロスカルメロースナトリウム45g及び酸化マグネシウム75gを50メッシュのJIS標準篩で篩◆

## [成分]

プラバスタチンナトリウム	5.0
乳糖	50.0
結晶セルロース	14.9
クロスカルメロースナトリウム	1.5

4  
\*ブレンダー混合機を用いて均一に混合し、さらにステアリン酸マグネシウム15gを加え混合後、回転式打錠機で圧縮成型して下記組成の白色錠剤を得た。

## [1錠当たりの重量(mg)]

※に結晶セルロース2505gを加え、タンブラー混合機を用いて均一に混合し、さらにステアリン酸マグネシウム15gを加え混合後、回転式打錠機で圧縮成型して下記組成の白色錠剤を得た。

## [1錠当たりの重量(mg)]

★2745gを加え、タンブラー混合機を用いて均一に混合し、さらにステアリン酸マグネシウム15gを加え混合後、回転式打錠機で圧縮成型して下記組成の白色錠剤を得た。

## [1錠当たりの重量(mg)]

☆を加え、タンブラー混合機を用いて均一に混合し、さらにステアリン酸マグネシウム15gを加え混合後、回転式打錠機で圧縮成型して下記組成の白色錠剤を得た。

## [1錠当たりの重量(mg)]

◆過し、混合した。この混合物に乳糖造粒粉末1500gを加え、タンブラー混合機を用いて均一に混合し、さらにステアリン酸マグネシウム21gを加え混合後、回転式打錠機で圧縮成型して下記組成の白色錠剤を得た。

## [1錠当たりの重量(mg)]

(4)

5	酸化マグネシウム	6	2. 5
	ステアリン酸マグネシウム		0. 7
	合 計		7 4. 6

## 【0015】試験例1 (製剤の保存安定性比較試験)

実施例及び比較例で得た各錠剤を、温度50℃、湿度75%で保存し、20日後に錠剤の色を観察した後、プラ \*

\*バスタチンの残存量を高速液体クロマトグラフ法により測定して残存百分率(%)を算出した。結果は下記のとおりである。

	初期値 (%)	20日後 (%)	20日後の色
実施例1	99. 0	98. 8	ごく薄い茶色
実施例2	99. 1	98. 8	ごく薄い茶色
比較例1	99. 4	85. 7	薄い茶色
比較例2	99. 6	88. 2	薄い緑褐色
比較例3	99. 3	98. 9	茶色

この結果から、本発明の実施例1及び2は、プラバスタチンナトリウムの安定化効果の点で比較例1及び2より明らかに優れ、前記従来技術に準拠した比較例3と同等であり、着色の点では、比較例1及び2とほぼ同等であるが、比較例3より明らかに優れていることがわかる。

【発明の効果】本発明によれば、変質し易いプラバスタチンナトリウムを、長期に亘って安定に保持し、殆ど変色しない錠剤を提供することができる。また、本発明の錠剤はプラバスタチンナトリウムと常用の製剤添加物からなるため、その製造工程上何らの困難もなく工業的に製造できる。

## 【0016】試験例2 (製剤のpH測定)

実施例及び比較例で得た各錠剤20錠を、精製水100mLに懸濁しpHを測定した。結果は下記のとおりである。 20

	懸濁液のpH
実施例1	8. 3
実施例2	8. 6
比較例1	6. 0
比較例2	6. 9
比較例3	10. 2

【0017】

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

識別記号

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/36

47/38

47/38

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/06

Fターム (参考) 4C076 AA37 BB01 CC14 CC29 DD27Q

DD41C DD66 EE31 EE33B

EE38B FF04 FF06 FF09

FF36 FF61 GG14

4C206 AA01 DB56 KA01 MA02 MA03

MA05 MA55 NA03 ZC33